

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

321

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Alexis, Louis, Marie CORRE

Né le 15 Décembre 1915, à Plougastel-Daoulas (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le

28 OCT 1943

19

**Comment peut-on prévoir et déceler
une résistance
à un ou plusieurs antisypilitiques ?**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, rue Deparcieux, 29

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CORRE.**

Prénoms : **Alexis, Louis, Marie.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

CORRE (Alexis, Louis, Marie). —
Comment peut-on prévoir et
détecter une résistance à un
ou plusieurs anti-syphiliti-
ques ? — Paris, Imp. R. Fou-
lon, 1943, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1943, N°).

CORRE (Alexis, Louis, Marie). —
Comment peut-on prévoir et
détecter une résistance à un
ou plusieurs anti-syphiliti-
ques ? — Paris, Imp. R. Fou-
lon, 1943, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1943, N°).

CORRE (Alexis, Louis, Marie). —
Comment peut-on prévoir et
détecter une résistance à un
ou plusieurs anti-syphiliti-
ques ? — Paris, Imp. R. Fou-
lon, 1943, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1943, N°).

CORRE (Alexis, Louis, Marie). —
Comment peut-on prévoir et
détecter une résistance à un
ou plusieurs anti-syphiliti-
ques ? — Paris, Imp. R. Fou-
lon, 1943, in-8°, 59 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Alexis, Louis, Marie CORRE

Né le 15 Décembre 1915, à Plougastel-Daoulas (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le.....19..

**Comment peut-on prévoir et déceler
une résistance
à un ou plusieurs antisypilitiques ?**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, rue Deparcieux, 29

1943



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BERNARD (Etien.)	Pathologie médicale.	LANTUEJOL	Obstétrique.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CACHERA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.).	Physique.	RENARD	Ophtalmologie.
DESOILLE	Médecine légale.	RICHET	Physiologie.
DIGONNET	Obstétrique.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.		
DE GENNES	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy ..		d'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	
SEZARY		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PUBLICATIONS ANTERIEURES

1° *Un cas de syphilis résistant au traitement mixte*
(avec MM. J. GOUIN et A. SALAUN);

2° *Un cas de résistance prévue par la leucocyto-réac-
tion* (avec MM. J. GOUIN et A. SALAUN).

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Faible et pieux hommage de mon
reconnaissant attachement.*

A MA MERE

*En témoignage de ma profonde
affection.*

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MA FEMME

A MON FRERE, A MA BELLE-SŒUR

A MON FILLEUL

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il veuille bien recevoir l'hom-
mage respectueux de toute notre
gratitude.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR GOUIN

*Qui a bien voulu nous inspirer le
sujet de cette thèse.*

*En hommage de profonde recon-
naissance pour la bienveillance
qu'il m'a toujours manifestée en
des moments parfois pénibles.*

AU DOCTEUR SALAUN

*Avec l'expression de ma gratitude
pour les nombreuses marques d'ami-
tié qu'il a bien voulu me donner.*

A MES MAITRES
DES HOPITAUX CIVILS DE BREST :

MESSIEURS LES DOCTEURS POULIGUEN,

— FEILLARD,

— DE LA MARNIERE,

— BARBARO.

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DES ANNES 1940, 1941, 1942, 1943 :

CHARLES GALES

AUGUSTIN ROME

JOSEPH VELLY

INTRODUCTION

Nous n'avons pas pour but ici de décrire les résistances, encore moins de répéter qu'il existe des résistances complètes ou incomplètes, des récidives aux arsénobenzènes, aux bismuthiques; nous n'avons pas non plus à prendre parti pour telle ou telle théorie pathogénique, de savoir par exemple si les races de tréponèmes interviennent dans ces cas de résistances. Notre but est beaucoup plus modeste, nous voulons simplement montrer comment en pratique on peut prévoir ou déceler une résistance à un ou plusieurs antisypilitiques.

Nous venons de passer deux années dans le service *Dermato-Syphiligraphique* que dirigent le Docteur GOUIN et le Docteur SALAÜN, nous avons vu comment on pratiquait cette méthode de dépistage des résistances, nous allons donc l'exposer très simplement. Elle est basée sur des faits expérimentaux, et sur des faits cliniques ensuite.

Dans une première partie, les faits expérimentaux seront exposés brièvement; dans une seconde les faits cliniques.

HISTORIQUE

Dès 1907, EHRLICH dont les travaux donnent naissance au 606, montre que le tréponème pouvait présenter une résistance secondaire à une série de médicaments.

En 1910, RAVAUT attire l'attention sur certains succès particuliers de la médication arsenicale au cours du traitement par le 606 d'EHRLICH.

Malgré que depuis cette époque on ait substitué à ce médicament les novarsénobenzènes, les mercuriels et les médicaments à sels de bismuth et qu'on en ait codifié l'emploi soigneusement, toute une série de travaux ont été publiés sur les cas où les accidents syphilitiques résistaient aux diverses médications. Jusqu'en 1919, les cas publiés sont rares. Ils se multiplient à ce moment en Allemagne et plusieurs auteurs : LOWENFELD, FELKE, JESSNER notent cette rapide augmentation.

En France, ces résistances, surtout l'arsénorésistance, augmentent; des cas sont publiés par : WATRIN à Nancy, NICOLAS à Lyon; et GOUGEROT, en 1930, relève en moins d'un an 18 cas d'arséno-résistance au dispensaire de la clinique Saint-Louis. Il établit une classification de ces arséno-résistances :

a) Arséno-résistances larvées ou demi arséno-résistances;

b) Arséno-résistances caractérisées :

1° Arséno-résistances primitives,

2° Arséno-résistances secondaires ou acquises,

3° Arséno-résistances caractérisées avec activation
de la virulence du tréponème.

Puis SEZARY conseille le traitement mixte arséno-bismuthique, EMERY un traitement d'attaque uniquement bismuthique, malgré cela les résistances n'ont pas disparu.

En 1931, GOUIN rapporte un cas de syphilis grave poly-résistante dont la résistance avait été prévue par la *leucocyto-réaction*, et insiste sur la valeur de cette réaction (dans notre thèse nous publierons cette observation).

FAITS EXPERIMENTAUX

Ils appartiennent à la radiothérapie fonctionnelle, c'est-à-dire à l'action des rayons X sur le système neuro-végétatif et sont du même ordre que ceux recueillis en 1926 par LERICHE et FONTAINE lors de leurs expériences sur la leucocytose à la suite des opérations faites sur le sympathique.

Rappelons ces expériences :

« Si l'on fait une numération avant une ramisection par exemple, et que l'on fait une seconde numération aussitôt après cette ramisection, on constate une hyperleucocytose; et le mouvement leucocytaire est d'une durée de trois semaines environ. —

Inversement, si avant une sympathectomie périartérielle on fait une numération et qu'après cette sympathectomie on fait une nouvelle numération, on constate une leucopénie; le mouvement leucocytaire dure aussi trois semaines. »

En même temps et sans connaître ces faits, GOUIN et BIENVENUE cherchaient des preuves d'action des rayons X sur le système neuro-végétatif; ils mirent en évidence une nouvelle propriété d'action de ces rayons X sur le système sympathique et recueillirent des phénomènes analogues à ceux de LERICHE et FONTAINE.

Voici résumées leurs expériences :

« Si on fait porter des rayons X peu filtrés et de faible dose en projection sur l'AXE, à quelque étage que

ce soit, on recueille une hyperleucocytose à la deuxième heure.

Si, au contraire, on fait porter des rayons X sur les *CARREFOURS*, on recueille une leucopénie à la deuxième heure.

Dans une seconde série d'expériences, les auteurs ont montré que si, chez un même malade, on irradie simultanément la région dorsale (de l'axe) et une région des carrefours (creux poplité par exemple), on enregistre dans presque tous les cas une leucopénie; celle-ci annihile la réaction leucocytaire en hyperleucocytose que l'irradiation en projection sur l'axe donne obligatoirement.

Les auteurs ont invoqué comme mécanisme pathogénique une sollicitation anarchique du neuro-végétatif — considérant comme normale la sollicitation en plan dorsal par l'intermédiaire des rami-communicantes et anormale celle qui sollicite le sympathique sur sa continuité et qui nécessite une mise en service de relais plus compliqués.

Il y a donc dans une combinaison d'irradiations simultanées sur la région axiale et sur la région poplitée, une sommation anarchique puisque en même temps l'organisme est sollicité par un agent (rayons X) qui provoque impérieusement une réponse leucocytaire. Cette réponse leucocytaire si différente quand il s'agit d'une sollicitation isolée, ne peut être que confuse quand il s'agit d'une sollicitation double. Elle est anarchique.

Bien plus, il faut que l'une cède à l'autre, et quand on fait une réaction leucocytaire résultant de cette sollicitation double simultanée, chose curieuse, c'est la leucopénie qui, la plupart du temps, l'emporte.

En 1919, GOUIN traite par la radiothérapie axiale le *lichen plan* et publie une vingtaine de cas, dont voici une observation :

A..., ménagère, 52 ans.

Consulte pour un prurit intense. La malade présente en effet

un lichen plan confluent. Les lésions ont débuté par les muqueuses et sur la peau par la région interscapulaire. Sur la face interne des joues et sur la langue, on trouve des placards blanchâtres avec de fines arborescences. L'éruption est constituée sur la peau par des éléments confluent bistrés, jaunes, polygonaux, d'autres légèrement ombiliqués. Les éléments brillent quand on les fait jouer sous un certain angle de lumière; le diagnostic de lichen plan s'impose.

Le 23 mai 1919 : irradiation en D4.

Le 30 mai, le prurit a disparu.

Le 10 juin : les éléments sont presque maculeux et disparus dans certains endroits.

Le 23 juin : disparition complète.

Les auteurs concluent à une action nouvelle des rayons X, cette action ne pouvant être due qu'après action sur le sympathique.

Différentes dermatoses : érythème polymorphe, tuberculides, sont ainsi traitées par la radiothérapie axiale, par contre elle sont aggravées par la radiothérapie des carrefours (triangle de Scarpa, creux poplité).

Dès cette époque, GOUIN assimile la réaction cutanée immédiate à celle que donnent les arsenicaux dans la syphilis et qualifie cette réaction de réaction d'HERXHEIMER.

Le sang, l'autohémothérapie qui provoque la plupart du temps une hyperleucocytose, justifiant ainsi sa réputation de « passe-partout », donne les mêmes résultats.

Passant ensuite à la syphilis, GOUIN et BIENVENUE arrivent par la radiothérapie axiale sympathique hyperleucocytosante à une occultation des roséoles.

Voici une observation (Docteur GOUIN) :

— Les..., malade atteint de roséole généralisée au tronc, aux avant-bras, aux lombes, et gagnant les cuisses. Une irradiation est faite sans filtre en D4, 24 heures après, les macules roséoliques ont presque disparu dans toute la partie supérieure du corps. Cette

occultation a duré deux jours, après quoi la roséole a reparu dans tout le territoire précédemment occupé. Le malade est gardé en surveillance pendant trois semaines sans traitement.

Après trois semaines, une nouvelle irradiation est faite en L2 comme la première fois, mais moins complètement; elle a déterminé pendant 24 heures une forte diminution des éléments cutanés sur la partie inférieure du tronc et des cuisses.

Par contre, la radiothérapie des carrefours déclenche une aggravation de la roséole :

— Observation (Docteur GOUIN) : Eos... — Roséole.

Sujet présentant une roséole très discrète du thorax.

Le 7 février 1929. R. X légèrement filtrés sur le carrefour axillaire droit.

Dix-sept heures après les rayons, la roséole est devenue floride, confluyente et se généralise en gagnant les membres inférieurs, qui en étaient exempts la veille. Cette exacerbation a duré deux jours.

L'hyperleucocytose devient donc le test accompagnateur de la guérison, tandis que celui de la leucopénie prélude de l'échec thérapeutique. Cela étant vrai pour les dermatoses à étiologie infectieuse certaine ou probable.

Reprenant les faits biologiques leucocytaires, les auteurs ont montré que le choc radiothérapique est transmissible complètement chez le sujet sain et incomplètement chez le sujet syphilitique, tuberculeux ou atteint de maladie infectieuse aiguë ou chronique.

Après toute une série d'expériences biologiques sur la transmission complète du choc chez le sujet sain, incomplète chez le sujet atteint de maladie infectieuse, GOUIN et BIENVENUE remarquèrent le comportement différent des sujets sains et du syphilitique en présence des injections de sang provenant d'un sujet irradié; ils recherchèrent si les sujets sains et les sujets syphilitiques présentaient une différence réactionnelle en autohémothérapie ou en hétérohémothérapie.

Les remarques furent les mêmes. En général, le sujet sain réagit en leucopénie, en autohémothérapie ou en hétérohémothérapie, le sujet syphilitique au contraire en hyperleucocytose et comme avec les rayons X l'hyperleucocytose faisait partie du processus de guérison et la leucopénie du processus d'échec :

— Observation (Docteur GOTTX) : Pl... François, 42 ans. — Syphilis secundo-tertiaire.

Sujet ayant présenté un chancre en novembre 1931, traité à ce moment par trois injections de novarsénobenzol et deux bismuth. En septembre 1932, il présente sur les bourses et sur la face interne des cuisses en regard, des syphilides papulo-hypertrophiques. A l'anus on note des syphilides papulo-érosives au nombre de deux.

B. W. = ++++. Vernes = 21.

Le 10 novembre, on lui pratique une injection de 10 cc. de son propre sang.

Numération au départ. Leucocytes : 8.738.

Deux heures après. Leucocytes : 13.878.

Hyperleucocytose : + 5.140.

Après 8 injections successives, les syphilides sont en régression très rapide et les lésions se cicatrisent.

Ce comportement différent d'un sujet sain et d'un syphilitique devient donc un phénomène d'importance, et appelle des expériences avec les médicaments antisypilitiques.

En effet, puisqu'à l'hyperleucocytose correspond une guérison thérapeutique ou une tendance à la guérison, à la leucopénie un échec, c'est donc qu'un médicament quel que soit sa hiérarchie dans le domaine thérapeutique, doit déterminer dans l'organisme une hyperleucocytose pour guérir, s'il détermine une leucopénie il doit conduire à un échec.

On doit donc en thérapeutique syphilitique trouver des médicaments qui donnent une hyperleucocytose ou une leucopénie, puisqu'il y a des malades qui ne guéris-

sent pas et d'autres qui guérissent. Or c'est le fait, il y a des antisypilitiques qui donnent une hyperleucocytose, et d'autres une leucopénie.

Cette réaction leucocytaire est un TEST et pas autre chose : chez un sujet syphilitique, un médicament antisypilitique donne une hyperleucocytose, chez un autre syphilitique le même antisypilitique donne une leucopénie; et dans le service, la thérapeutique antisypilitique se résume à l'aphorisme suivant que l'on ne cesse de répéter : SI TOUS LES ANTISYPHILITIQUES AVAIENT LA MÊME VALEUR CHEZ LES SYPHILITIQUES, *ils devraient donner chez tous ceux-ci le même test leucocytaire, or ils ne le donnent pas. C'est donc qu'ils ne possèdent pas la même valeur.*

La clinique affirme qu'il y a des échecs thérapeutiques; le test leucocytaire doit confirmer ce qu'avance la clinique.

EXPERIENCES AVEC LES ANTISYPHILITIQUES CHEZ LE SYPHILITIQUE

Depuis près de 15 ans, GOUIN a montré que les sujets sains réagissent en leucopénie aux antisypilitiques, tandis que les individus syphilitiques réagissent aux médicaments antisypilitiques, soit en leucopénie, soit en hyperleucocytose.

A ces différentes réactions leucocytaires doit comprendre une réaction clinique différente.

En effet, les très nombreuses expériences des auteurs brestoïis nous ont montré qu'une hyperleucocytose à la deuxième heure traduit une réaction biologique favorable à l'organisme, qui se manifestera cliniquement par une régression des accidents présentés par le malade, cicatrisation rapide du chancre et disparition de la roséole. Au contraire, nous constatons qu'un médicament spécifique ayant produit une leucopénie déclenche dans l'organisme une RESISTANCE à ce médicament, résistance qui se manifeste dès le début par la lente cicatrisation du chancre, par une explosion de nouvelles lésions, par une aggravation des lésions préexistantes qui se poursuivra durant tout le traitement.

Ou bien cette résistance sera plus tardive, ne se manifestant pas à la peau, mais à longue échéance par des lésions profondes, sensorielles, viscérales ou splanchiques.

Ainsi en recherchant le test leucocytaire, en pratiquant chez nos malades la LEUCOCYTO-REACTION,

nous avons pu prévoir qu'un syphilitique serait résistant à tel médicament; nous avons pu déceler le ou les médicaments responsables de la résistance chez un malade en cours de traitement; en l'absence de tout accident et de test sérologique, mais en présence de symptômes généraux témoignant d'une résistance, nous pouvons discriminer le ou les médicaments responsables de cette résistance.

Il importe de dire comment nous appliquons la leucocyto-réaction pour dépister la résistance chez un syphilitique, nous allons exposer notre technique en nous appuyant sur des faits cliniques.

Plusieurs cas sont à envisager :

- 1° Le malade n'a pas été traité.
- 2° Le malade a eu un seul médicament.
- 3° Le malade a eu un traitement plurimédicamenteux.

Est-il résistant à un seul ou plusieurs médicaments ?

- 4° Le malade présente une syphilis latente traitée, accompagnée d'accidents viscéraux, sensoriels ou splanchniques.

Quel est le médicament responsable ?

TECHNIQUE DE LA LEUCOCYTO-REACTION

La technique que nous employons pour la recherche des variations leucocytaires a été exposée maintes fois par leurs auteurs, les Docteurs GOUIN et BIENVENUE. Dans sa thèse sur la leucocyto-réaction, en 1933, le Docteur DOMAIN en a décrit les moindres modalités. Il nous paraît cependant utile de la rappeler.

Certaines conditions sont requises pour que les réactions leucocytaires soient interprétables.

Il faut éviter toute cause perturbatrice de la leucocytose pour que ces propositions qui ont la prétention de s'appliquer à des variations dues aux seuls médicaments antisypilitiques soient exactes.

Seront causes d'erreur par exemple :

Emotion intense, état de digestion, de refroidissement, de menstruation.

Le sujet sur lequel nous pratiquons notre leucocyto-réaction doit être en parfait équilibre humoral; il n'aura subi aucun traitement depuis trois semaines. S'il s'agit d'une femme, on opère en dehors des règles.

Le sujet est à jeun depuis huit heures au moins; pour un nourrisson, aucune tétée le matin. On le place assis ou couché dans la pièce où les examens ultérieurs vont être faits, il n'en bougera pas avant la fin, car une simple exposition au froid ou au soleil peut être une cause d'erreur. Pour la même raison, la température de la pièce est maintenue constante aux environs de 18°.

Ayant fait reposer le malade une bonne demi-heure

dans ce local, on prélève au bout du doigt un peu de sang qui servira pour la numération de départ. On pratique immédiatement l'injection du médicament anti-syphilitique. Deux heures après, le sujet étant resté en repos complet, on pratique une seconde numération.

NUMÉRATION :

Nous nous servons dans notre service de l'hématimètre de Hayem et de Nachet et l'on agit de la façon suivante :

Le sang est prélevé par piqûre au bout du doigt préalablement aseptisé et séché; puis le sang est aspiré avec la pipette de Hayem. On aspire le sang une première fois et on le rejette. Ensuite, on prend 2 millimètres cubes de sang que l'on dilue immédiatement dans un demi-centimètre cube de sérum artificiel de Hayem :

Eau distillée	200 gr.
NaCl	1 gr.
So ⁴ Na ²	5 gr.
Solution iodoiodurée	3 cc. 50

Puis après avoir bien remué le liquide pour avoir un mélange homogène et une bonne répartition des globules, l'on prélève immédiatement une goutte et on la dépose dans la cellule de l'hématimètre. On recouvre avec la lame spéciale en ayant soin d'éviter les bulles d'air. Attendre deux à trois minutes pour que les globules se déposent au fond de la cellule.

On se sert d'un objectif grossissant 300 fois environ. On compte les leucocytes carré par carré dans plusieurs bandes perpendiculaires. Nous comptons 120 carrés, la notice explicative accompagnant l'hématimètre de Hayem donne un tableau pour le calcul des leucocytes.

Il est nécessaire de compter 120 carrés au moins, ceci pour éviter dans la mesure du possible les causes d'erreur dues à l'irrégularité de la répartition des leucocytes dans le liquide.

Pour donner une marge à l'erreur possible nous disons que lorsque l'écart en plus est de 1.000 il y a hyperleucocytose; lorsqu'il est de 1.000 en moins il y a leucopénie. Une réaction qui s'écarte de 514 du chiffre initial est indifférente.



FAITS CLINIQUES

I. --- LE MALADE N'A PAS ÉTÉ TRAITÉ.

A tout malade présentant un accident syphilitique, chancre avec présence de tréponèmes, syphilides, roséole ou une sérologie positive, nous recherchons le test leucocytaire; nous lui faisons une leucocyto-réaction.

Cette leucocyto-réaction est-elle positive ? Nous continuons le traitement au médicament hyperleucocytosant.

Prenons quelques exemples :

— *Obs.* 1. — Seg... Lucie, 18 ans.

Enceinte de 4 mois et demi. Présente des syphilides secondaires des grandes lèvres et des paumes de la main.

B. W. ++++. Vernes 68.

Injection de 0 gr. 30 de Néo.

Numération de départ : 9.766.

Deux heures après hyperleucocytose + 5.140.

Au bout de quelques injections de Néo, toutes les lésions ont complètement disparu. Pas d'accidents cutanés au cours du traitement.

— *Obs.* 2. — Sim... François, 24 ans.

Chancre du sillon balano préputial remontant à 15 jours avec présence de tréponèmes.

B. W. ++++. Vernes 75.

Leucocyto-réaction au Quinby = Numération de départ : 4.112.

Deux heures après : 8.738.

Hyperleucocytose : 4.626.

A la sixième injection, le chancre est cicatrisé; à la fin de la première série, toutes les lésions ont disparu.

Au contraire, la leucocyto-réaction nous donne une leucopénie; que faisons-nous dans ce cas ?

Nous rejetons immédiatement ce médicament que nous savons être néfaste au malade et nous le mettons au repos thérapeutique durant trois semaines — trois semaines étant la durée du mouvement leucocytaire.

On nous objectera que durant ces trois semaines le tréponème aura « la vie belle » dans un organisme vierge de tout médicament spécifique, mais n'est-il pas préférable de laisser un tel malade en repos au lieu de lui injecter un médicament qui diminuerait ses facultés de défense en provoquant une leucopénie ?

Voici un exemple :

— Obs. (Docteur GOUIN). — Gr... Louise, 40 ans.

Présente des syphilides papuleuses aux avant-bras, les unes en nappes psoriasiformes, les autres necrotiques.

B. W. + + + +. Meinicke + + +.

Une injection de Néo 0 gr. 30.

Numération de départ : leucocytes 7.196.

Deux heures après : leucocytes 6.682.

Leucopénie : 514.

Le traitement est continué malgré le choc leucopéniant. A la deuxième injection, les lésions semblent s'améliorer. A la troisième injection, tous les éléments papuleux deviennent nécrotiques, les placards des avant-bras s'infiltrant et se couvrent de squames. Le 2 janvier, des lésions ovalaires, érosives, apparaissent aux grandes lèvres. La racine des cuisses, le bas-ventre, les lombes se recouvrent de syphilides psoriasiformes. D'autre part, l'état général est atteint. Bref, les lésions, loin de s'améliorer au traitement, augmentent.

La contre-épreuve faite au BivatoI qui se révèle hyperleucocytosant donne une amélioration rapide.

Le malade insiste pour se faire traiter et ne veut pas attendre le repos thérapeutique de trois semaines. Nous choisissons alors au hasard dans le grand nombre de médicaments antisypilitiques, nous injectons une série normale et à la fin du repos que nous donnons au malade après cette série, nous étalonnons le remède. Si le remède est hyperleucocytosant nous continuons le traitement, mais en cas d'une Leucoeyto-réaction négative nous le rejetons et prenons un autre médicament.

II. — LE MALADE A EU UN SEUL MÉDICAMENT.

Malgré un traitement bien conduit, le malade ayant reçu la *quantité* suffisante de médicaments, les accidents primitifs régressent lentement, le chancre ne se cicatrise pas, tend à devenir phagédénique ou bien sans que rien ne laissait prévoir, une roséole « explose », des syphilides psoriasiformes apparaissent et souvent précocement, des troubles neuro-sensoriels.

— Observation (GOUIN-BIENVENUE).

Gou..., 24 ans, ouvrier plombier, entre dans le service le 7 octobre 1934 pour chancre de la verge. Le coït suspect remonte à la fin de juillet 1934. Le chancre siège sur le fourreau et s'étend au bord libre du prépuce ; il est tubéreux, charnu, épais, ovalaire, d'environ 2 cm. sur 1 cm. 5 Les ganglions inguinaux sont gros et nombreux, un piqueté roséolique est disséminé sur les flancs.

18 octobre 1934 : Présence de tréponèmes dans le frottis ; B. W. ++++, index 4. Ce jour, le malade est mis d'emblée au 914. Il reçoit 6 gr. 75 de 914 du 18 octobre au 29 novembre et est observé quotidiennement au cours de ce traitement. Au quatrième gramme, le chancre est cicatrisé et la roséole a disparu : on voit apparaître et disparaître sur le tronc et avant-bras de minuscules éléments papuleux et, par places, surtout aux avant-bras, des plages de peau légèrement gaufrée, d'aspect lichénien. Ces lésions s'accroissent par l'exposition à l'air. Ce signe nous fait prévoir que le malade fera

probablement une syphilis arséno-résistante, et que la leucocyto-réaction à laquelle nous procéderons trois semaines après la fin de la série arsenicale sera négative ou indifférente. A la fin de la série, le malade est complètement blanchi.

Nous ne pouvons le revoir que le 30 décembre.

30 décembre 1934 : Ce jour, le malade présente, depuis quelques jours, dit-il, une éruption papuleuse à éléments petits, moyens et gros, dont quelques-uns montrent une ébauche nécrotique, punctiforme. Sur les muqueuses labiales existent des plaques muqueuses où le tréponème fourmille. B. W. (++++), index 4.

Leucocyto-réaction de vérification après coup, au 914 = 0 gr. 30.

Numération de départ : 8.738; deux heures après : 8.224.

Leucopénie : — 514 : leucocyto-réaction indifférente.

On fait un billet d'hôpital, mais le malade quitte Brest et nous ne le revoyons que le 14 février 1935. Toutes les lésions cutanées ont disparu ainsi que les plaques muqueuses; sans traitement; mais le malade n'y voit plus, la vue ayant baissé progressivement depuis le début de janvier.

15 février. — Examen ophtalmologique du docteur CHEVILLARD : AV. D = 1/20°; AV. G = 1/50° Pupilles égales, réagissant normalement à la lumière. Milieux transparents. Au fond d'œil, on note seulement un trouble léger de la pupille gauche, trouble à peine perceptible à droite. L'examen du champ visuel montre un champ périphérique normal, avec un gros scotome central, surtout pour les couleurs mais positif aussi pour le blanc. Le malade est donc atteint de névrite rétrobulbaire aiguë avec, pour l'instant, faible réaction du côté des pupilles.

19 février : Leucocyto-réaction au HgCy : 0 gr. 01.

Numération de départ : 6.168; deux heures après : 10.280.

Hyperleucocytose = + 4.112; leucocyto-réaction POSITIVE.

Après une série de 24 cyanures, le malade a retrouvé la vision.

23 mars : Deuxième examen ophtalmologique du Docteur CHEVILLARD : Grosse amélioration AV. G 5/10°, au lieu de 1/50°; AV. D = 2/10° au lieu de 1/20°.

Il n'y a plus de scotome central, mais encore un élargissement

de la tache aveugle à droite. En outre, la pupille droite reste très trouble. Donc mieux très marqué.

En résumé, notre malade a fait une syphilis **primo-secondaire** ; a reçu en moins de six semaines 6 gr. 75 de 914 pour un poids de 65 kilogrammes ; a fait trois semaines après une récurrence cutanée ; a reçu de nouveau une seule injection de 914 et commencé une semaine après à présenter des accidents oculaires névrite rétro-bulbaire, très améliorés dans la suite par un traitement mercuriel hyperleucocytosant.

Voilà donc un exemple de résistance d'arséno-résistance : récurrence cutanée puis accidents oculaires, sans qu'on puisse invoquer l'insuffisance quantitative du médicament : on est bien obligé d'en incriminer la qualité.

Et un médicament qualitativement insuffisant est un médicament non pas inactif, mais néfaste et qui fait « dévier » la syphilis.

Voici une autre observation, malgré une leucocyto-réaction négative au 914, la malade est traitée par ce médicament. Elle fera une résistance.

Observation. — Paul..., 21 ans, prostituée, poids 54 kilos ; entre dans le service le 23 novembre 1932 ; présente des syphilides vulvaires.

Antécédents héréditaires : Père bien portant, mère morte tuberculeuse à 33 ans, trois frères bien portants et un autre mort à l'âge de 3 mois d'une maladie indéterminée. Aurait eu une hémoptysie en juillet 1931. Actuellement examen pulmonaire négatif. Réglée à 12 ans, mère d'une petite fille de trois mois. Présente des syphilides érosives de la vulve avec micropolyadénie de l'aine droite.

24 novembre : Frottis tréponèmes nombreux. B. W. ++++, index 3. Vernes 36.

29 novembre : Leucocyto-réaction au 914 (P. reçoit 0 gr. 30).

Numération de départ : 7.196.

Deux heures après : 6.168. Leucopénie : 1.028.

Quelques heures après l'injection, vomissements, céphalée durant jusqu'au soir.

La leucocyto-réaction en leucopénie montre que la malade va être résistante au Néo. Mais la leucocyto-réaction n'étant pas encore acceptée pour le traitement, nous continuons le 914 et nous ferons 2 autres leucocyto-réaction pour montrer que seule la première réaction compte.

30 novembre : Les syphilides vulvaires sont plus congestives, une hyperhidrose palmaire et plantaire apparaît le lendemain de la première injection, sur tout le corps naît une éruption papuleuse qui augmente de jour en jour.

3 décembre : B. W. ++++. Index 2. Vernes 78.

5.140 — 7.710 + 2.570 hyperleucocytose.

4 décembre : Céphalée.

5 décembre : Les syphilides secondaires sont moins papuleuses, plus bistrées, mais les lésions vulvaires redeviennent plus érosives, les ganglions apparaissent dans l'aîne gauche.

7 décembre : Apparition d'un ganglion épitrochléen, les syphilides cutanées sont très confluentes et se papulisent à nouveau.

8 décembre : Des ganglions cervicaux apparaissent et sont très douloureux. Les syphilides secondaires qui avaient envahi tout le dos et le thorax gagnent les flancs et les cuisses.

B. W. ++++. Index 2. Vernes 65.

9 décembre : Leucocyto-réaction : $10.734 = 12.850 + 2.056$.

12 décembre : Les syphilides secondaires (papules, cuivrées, confluentes) tapissent tout le corps : cuisses, jambes, bras, avant-bras, tronc. Céphalée frontale, lésions vulvaires diminuent.

14 décembre : Les syphilides cutanées s'atténuent, le ganglion cervical droit est moins douloureux, la céphalée diminue, les lésions vulvaires persistent.

15 décembre : L'éruption devient plus confluyente, prurigineuse.

16 décembre : 0 gr. 60 de 914.

Dans les heures qui suivent l'injection, poussée érythémateuse, céphalée, sueurs profuses aux mains et aux pieds.

20 décembre : La céphalée existe toujours, effacement des éléments cutanés, apparition des règles.

24 décembre : Céphalée diminue ; les éléments cutanés sont à peine visibles, aux cuisses seulement.

26 décembre : B. W. + + + +. Index 3. Vernes 41.

Injection de 0 gr. 60 de 914.

27 décembre : Réapparition des éléments cutanés, céphalée, hyperhidrose et prurit aux mains et aux pieds.

31 décembre : Les éléments cutanés ont disparu. Les plaques muqueuses vulvaires persistent.

5 janvier : B. W. + + + +. Index 2. Vernes 19 et 0 gr. 60 de 914.

12 janvier : Léger prurit aux jambes, persistance d'une plaque muqueuse. B. W. — + + +. Vernes 15 et 0 gr. 60 de 914. Il n'existe plus rien à la peau ; à la vulve, on devine encore l'emplacement érythémateux des plaques muqueuses.

19 janvier : B. W. — — + +. Index 3. Vernes 9 et 0 gr. 60 de 914.

20 janvier : La malade fait une grippe banale avec fièvre et légère réaction pulmonaire. Arrêt du traitement à 4 gr. 65 de 914.

2 février : B. W. — — — —. Vernes 3. Des frottis après scarifications pratiquées sur les muqueuses vaginales ne donnent aucun résultat.

A partir de cette suspension forcée de traitement, la malade est observée tous les jours et nous attendons l'apparition d'accidents nouveaux. En effet, la leucocyto-réaction au 914 a donné une leucopénie : pour nous, la malade est donc résistante à ce remède. Tout est contre nous cependant : les lésions cutanées et muqueuses après des retours offensifs ont disparu ; les séro-réactions à floculation directe et indirecte sont négatives. Elles ont marqué une chute progressive pour tomber : le B. W. (— — — —) et le Vernes à = 3. Cette négativation indique pour certains l'activité du remède.

Nous attendons : la malade fera, croyons-nous, des syphilides palmaires puisque la première injection de 914 a déterminé une hyperhidrose de ces régions. En effet, le 2 février, la malade accuse un prurit, une cuisson inaccoutumée aux mains (face palmaire) avec une rougeur nodulaire en fer à cheval.

Du 2 au 6 février, on assiste à l'installation d'une récidive palmaire.

Le 7, la turgescence des éminences palmaires est manifeste.

Le 8, les lésions précisent, les syphilides secondaires palmaires sont constituées 15 jours après l'arrêt de tout traitement.

Le 9 et le 10, on le laisse se développer; on n'y trouve pas de tréponèmes.

Le 11, elles sont nettement cuivrées et papuleuses.

Le 12 et le 13, apparaissent des syphilides de l'alle droite du nez et sur les avant-bras se montrent des papules cuivrées lenticulaires : la clinique est d'accord avec la leucocyto-réaction.

Le 15 février, les mains sont photographiées. Il y a trois semaines que la malade est au repos; une leucocyto-réaction au BI. aura donc de la valeur (nous estimons qu'il faut trois semaines au minimum entre chaque leucocyto-réaction).

15 février 1933 : Leucocyto-réaction au BI.

9 heures : Numération de départ. Leucocytes : 4.112.

Injection de BI.

Après une demi-heure : Leucocytes	4.112
» une heure —	3.558
» une heure 30 —	4.628
» deux heures —	5.140

Hyperleucocytose = + 1.028

On a fait une formule sanguine (sur 500 éléments) avant et après l'injection :

	Avant	Deux heures après
Polyneutro	72,6 %	61,6 %
Polyéosino	1,6 %	0,4 %
Mono-lympho	21,2 %	34,4 %
Mastzellen	0,2 %	0,6 %
Formes de transition	4,4 %	3,00 %

Hématies : 4.402.000.

L'augmentation leucocytaire porte sur les monos et lymphos.

16 février : B. W. (—++); I. H. = 1; Vernes = 6.

Le 16 : réaction locale très nette, accentuation des lésions cutanées.

Le 17, atténuation : des squames épaisses blanchâtres cornées se détachent.

La malade reçoit du bismuth tous les quatre jours.

Les 18, 19, 20, les lésions du nez et des avant-bras disparaissent et, le 23 février, les mains sont guéries.

23 février B. W. (—+—+—) : I.H. = 2 : Vernes : 8.

2 mars B. W. (—+—+—) : I.H. = 3 : Vernes : 5.

9 mars B. W. (—+—+—) : I.H. = 3 : Vernes : 3.

16 mars B. W. (—+—+—) : I.H. = 3 : Vernes : 2.

23 mars B. W. (—+—+—) : I.H. = 3 : Vernes : 2.

30 mars B. W. (—+—+—) : I.H. = 4 : Vernes : 0.

Les auteurs ont soigné sans leucocyto-réaction, comme tous les syphiligraphes à l'aveugle, auraient-ils pu quand même prévoir cette résistance ?

Nous pouvons répondre par l'affirmative.

En effet, l'étude de la leucocyto-réaction leur avait appris à faire de la clinique « en miniature », ils ont étudiés le signe des « vagues cutanées », petits signes cutanés imperceptibles au clinicien non averti.

III. — LE MALADE A EU UN TRAITEMENT PLURIMÉDICAMENTEUX.

Est-il résistant à un ou plusieurs médicaments ?

Dans notre service, nombreux sont les syphilitiques qui nous arrivent avec des carnets de traitement où le Bismuth voisine avec le cyanure de Hg, le sulfar avec le Novar, le tout sans ordre. Le traitement semble être préconisé suivant les préférences des médecins pour tel ou tel remède, et pourtant certains malades ne sont pas guéris, ils se plaignent de céphalée, d'amaigrissement ou présentent des syphilides psoriasiformes, c'est donc que les remèdes auxquels ils ont été soumis n'ont eu aucune in-

fluence. En effet, une leucocyto-réaction faite au médicament employé se révèle négative.

Malheureusement, la destruction de nos services ne nous permit pas de les suivre, il nous était impossible de les mettre en renos thérapeutique de trois semaines.

Mais les prostituées chez qui la syphilis a pris des proportions inquiétantes nous ont fourni un champ d'expériences: hospitalisées durant plusieurs mois, nous les avons suivies dans toutes leurs manifestations jusqu'à complète guérison.

Pour démonstration expérimentale nous avons traité quelques-unes sans leucocyto-réaction, ou bien tout en avant une leucocyto-réaction négative nous avons continué le traitement. Voici deux observations :

OBSERVATION I (personnelle). — La nommée O..., âgée de 24 ans, prostituée, entre à l'hôpital le 26 décembre 1940, pour :

B. W. ++++. Index 1 et Vernes 18.

Vue ce même jour, elle présente une roséole nettement apparente sur le thorax et sur les flancs.

Le 31 décembre : leucocyto-réaction au Novar 7290 - 5624 - 1586.

Malgré une leucocyto-réaction négative, la malade est mise au traitement mixte arséno bismuthique.

(Novar et Bivitol) pour démonstration expérimentale.

Le 2 janvier : Début du traitement. La roséole a diminué des trois quarts. Les éléments, qui étaient déjà squameux, ont disparu, il ne reste que des éléments « fleurs de pêcher ».

Aucune céphalée, pas de température.

Le 4 janvier : Transformation de la roséole en petit granité.

Le 6 janvier : Diminution de la roséole.

Le 7 janvier : Roséole disparue, remplacée sur les flancs par un plqueté.

Le 14 janvier : Granité sur tout le corps, rugueux au toucher.

Le 17 janvier : B. W. ++++. Index 3. Vernes 12.

La malade ressent un point de côté violent, température 39°.

Le 27 janvier : Le piqueté est devenu rosé, lichénien, maximum sur les flancs. B. W. ++++. Vernes 3.

Le 12 février : La malade a reçu 5 gr. 70 de Novar et 9 Bivato.

Ce même jour, la malade se déshabille, la roséole fait sa réapparition puis disparaît au bout de deux minutes à la lumière.

Le 14 février : B. W. ———+. Index 1. Vernes 3.

Le 15 février : Evasion de l'hôpital.

Le 25 avril : Entrée à l'hôpital.

B. W. ———. Index 2. Vernes 0.

Etant donné la négativité sérologique on remet *volontairement* la malade au traitement mixte (Novar et Bivato).

Le 8 mai : B. W. ———. Index 2. Vernes 0.

Le 26 mai : Après 2 gr. 85 de Novar et 3 Bivato, cessation du traitement, la malade accusant des douleurs intestinales et thoraciques, point de côté à droite, température 38°5-39°.

Le 23 juin : Leucocyto-réaction au Bivato.

4626 — 5140 + Indifférente.

Le 24 juin : B. W. ———. Index 3. Vernes 0.

Mise ce jour à l'Enésol.

Reçoit 12 Enésol en juillet et août.

2^e série d'Enésol du 11 septembre au 23 octobre.

Le 4 septembre : B. W. ———.

Le 12 septembre : LEUCOCYTO-REACTION à l'Enésol + 1.028.

Le 2 octobre : B. W. ++++. Index 2. Vernes 13.

Le 17 octobre : Retour de roséole.

Le 24 octobre : B. W. ++++.

Le 30 octobre : B. W. ++++.

Le 6 novembre : B. W. ++++.

Le 21 novembre : Leucocyto-réaction au sulfar + 1.028.

Le 4 décembre, le 24 décembre, 8 janvier, 22 janvier, 3 février : B. W. ++++. Vernes 33 - 31 - 15.

La malade semble refaire sa syphilis.

Pour expérience et pour confirmer qu'un remède même négatif peut rendre la sérologie négative, nous faisons à nouveau du Novar

et du Bivatoï (médicaments négatifs prouvés par la leucocyto-réaction).

Mais le 27 mars, après une injection de Novar 0 gr. 30 et un Bivatoï, nous sommes appelés d'urgence auprès de la malade. Nous nous trouvons en présence d'un syndrome méningé, avec Kœrnig, strabisme convergent et raideur de la nuque, température 39°. En l'absence du Docteur GOUTIN, elle est transférée dans un service de médecine générale. Une ponction lombaire, faite le même jour, ne révèle rien d'anormal.

B. W. ———.

Devant ces accidents que nous savons n'être pas une réaction d'Herxheimer, la malade est mise de nouveau au sulfar (médicament positif).

Après 2 gr. 48 de Sulfar, tout rentre dans l'ordre.

Le strabisme convergent persiste cependant.

Le 22 avril : B. W. ———. Index 3. Meinicke +.

Le 23 avril : B. W. ———. Index 3. Meinicke 0.

En juin, juillet, troisième série de sulfar.

Le 18 juin : B. W. ———. Index 3. Meinicke 0.

Le 9 juillet : B. W. ———. Index 3. Meinicke 0.

Septembre-octobre : quatrième série de Sulfar.

Novembre-décembre : cinquième série de Sulfar.

Mais après 2 gr. 44, la malade se plaint de vomissements, de coliques abdominales.

Devant une telle intolérance, nous arrêtons le traitement.

Le 3 décembre : B. W. —+++ . Index 1/2. Meinicke +++.

Le 18 décembre : Reprise du traitement à l'Enésol (remède positif).

Le 2 janvier 1943 : A la 5^e injection d'Enésol, douleurs articulaires nocturnes, pas de température.

Devant une telle réaction que nous savons être une réaction d'Herxheimer, nous continuons le traitement; les douleurs diminuent et cessent à la 10^e injection.

Le 8 février : B. W. ———. Index 3. Meinicke 0.

Le 15 février : Sortie de l'hôpital.

OBSERVATION II (Personnelle).

Le 22 juin 1942, la femme K..., prostituée, est gardée en observation. Elle présente un chancre de la lèvre supérieure droite avec adénopathie sous-maxillaire droite de la grosseur d'un œuf de poule, adénopathie douloureuse à la palpation.

a) A l'examen général on note la présence d'un ganglion épithrochléen gauche.

La malade accuse une température vespérale de 38°5.

Le 30 juin sur chancre recherche de tréponèmes positive.

Le 2 juillet : B. W. + + + +. Index 3. Meinicke + + +.

Le 9 juillet : B. W. + + + +. Index 3. Meinicke + + +.

Le 16 juillet : B. W. + + + +. Index 3. Meinicke + + +.

Antécédents :

a) *Personnels :*

Mariée à 22 ans, 5 grossesses, enfants venus à terme.

Contamination impossible à préciser.

b) *Collatéraux et héréditaires :*

Rien à signaler.

La malade est vue pour la première fois dans le service le 19 mai 1942 ; à cette époque elle ne présente aucun symptôme apparent de maladies vénériennes.

21 mai 1942 : B. W. ———. Index 1. Meinicke 0.

La malade est mise d'emblée au traitement mixte Arsenic et Bismuth (Novarsénobenzol et Muthanol), traitement conseillé par SEZARY pour éviter les résistances.

Le 25 juillet :

A l'examen, on remarque au niveau du thorax et des épaules une roséole en voie de papulisation. Le chancre se cicatrise, cicatrice cornée et douloureuse. L'adénopathie régresse.

Le 27 juillet :

La malade a reçu ce jour 3 injections de Muthanol et 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45 de Novar. Elle présente des syphilides papuleuses au niveau du thorax, du dos, de l'abdomen et des membres supérieurs et inférieurs, ainsi qu'au niveau du cou.

Aux mains, syphilides palmaires bronzées et en voie de vieillissement. Rien à la vulve.

L'adénopathie sous-maxillaire a considérablement diminué, mais apparition de micropolyadénie inguinale et cervicale. Disparition du ganglion épitrochléen.

Examen des différents appareils : rien à signaler.

Le 28 juillet :

Début des syphilides plantaires droites et gauches, un frottis révèle la présence de *tréponèmes*.

Les syphilides du thorax et des membres deviennent acnéiques.

Le 30 juillet :

Les syphilides palmaires deviennent pustuleuses.

Le 1^{er} août :

Les syphilides papuleuses acnéiformes augmentent au niveau des paumes des mains et des avant-bras ; il en est de même, mais moins nettement, au front et à la face.

Le 5 août :

Diminution des éléments papuleux, miliaires par endroits, diminution en intensité et en coloration.

B. W. —+++. Index 8. Meinicke ++.

5 Muthanol et 0,15 - 0,30 - 0,45 - 0,60 de Novar.

Le 8 août :

Les éléments papulo-acnéiques augmentent en nombre et en coloration.

Il est à noter qu'immédiatement après les injections, les syphilides régressent, mais 48 heures après leurs caractères sont aggravés.

Recherches de tréponèmes :

Sur papules du bras : négative.

Sur chancre de la lèvre : négative.

Le 10 août :

Poids : 80 kilos.

Les éléments sont plus grands et s'ulcèrent aux mains et aux avant-bras. Le chancre reste en relief (1 cm. environ), charnu et tubéreux, mais sans ulcération. Le ganglion sous-maxillaire est devenu olivaire dans le sens transversal du corps et a considérablement

diminué, la micropolyadénie du cou persiste, celle de l'aine régresse.

Les syphilides plantaires ont diminué en nombre et en intensité; aux jambes, lésions plus cuivrées.

La malade accuse quelques douleurs ostéocopes à la face antérieure des jambes.

B. W. —++++. Index 3. Meinicke ++.

Recherches de tréponèmes :

Sur chancre

Sur papules de l'avant-bras

Sur papules thoraciques

négatives.

Le 13 août :

Chancre et ganglion sous-maxillaire ont diminué, mais les éléments ont encore augmenté de grandeur (un confeti environ) et deviennent psoriasiformes.

Apparition de quelques douleurs lombaires, diminution des douleurs de jambes.

Le 18 août :

Les éléments continuent à augmenter de grandeur et à devenir confluent, les syphilides palmaires s'ulcèrent. Recrudescence des douleurs nocturnes de jambes - insomnie - céphalée.

Le même jour, nous pratiquons une ponction lombaire.

Liquide eau de roche.

B. W. ———.

Vernes = 0.

Meinicke = 0.

Benjoin colloïdal : 00000 2221 00000.

Examen des réflexes :

A noter seulement une exagération du réflexe rotulien des deux côtés; pas de Babinsky, par l'Argyll Robertson.

Augmentation des éléments en nombre et en grandeur sur le thorax, les avant-bras et sur le dos, où l'on voit tous les stades : macules, papules pustuleuses, papules acnéiques et psoriasiformes.

Le 21 août :

B. W. —++++. Index 3. Meinicke +.

Les lésions papuleuses ont disparu aux mains, mais persistent

sur le reste du corps. De nouveau le chancre semble grossir. Mêmes douleurs nocturnes.

Devant l'échec du Muthanol et du Novarsénobenzol, nous arrêtons le traitement.

Les deux remèdes doivent être négatifs —(leucopéniants ou indifférents).

La malade a reçu ce jour :

7 injections de Muthanol et 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 60 et 0 gr. 75 de Novarsénobenzol.

Le 27 août :

Poids : 77 kgs 800.

Réapparition des syphilides palmaires à gauche des éléments en fer à cheval, à la main droite elles laissent une aréole blanchâtre au toit de la bulle. Diminution aux cuisses, aux jambes et aux pieds. Les papulo-macules des avant-bras sont beaucoup plus grandes, deviennent de plus en plus psoriasiformes. Elles augmentent considérablement au dos, envahissent le thorax. Le chancre reste volumineux, sec, charnu et se recouvre de petites croutelles blanches.

La malade accuse les mêmes douleurs nocturnes aux jambes. Les après-midi, depuis sa ponction lombaire, la malade déclare « voir trouble » et avoir des vertiges, dort très mal et très peu.

Le 26 août :

B. W. ++++. Index 1. Meinicke +.

Le chancre s'ulcère à nouveau, les syphilides sont nettement psoriasiformes.

Insomnie et douleurs nocturnes persistent, mais diminuent d'intensité. Augmentation considérable des éléments en nombre et en intensité aux jambes, fesses, thorax et tout particulièrement sur le dos et les avant-bras.

Disparition des syphilides palmaires, mais apparition de nombreux éléments sur la face dorsale des mains et aux extrémités des doigts, ces éléments d'ulcèrent.

On note quelques douleurs lombaires.

Depuis la cessation du traitement, amélioration très nette de l'état général.

Le 2 septembre :

Plus de troubles oculaires, ni de céphalées, ni d'insomnies.

Le 4 septembre :

Leucocyto-réaction au Novar :

8224 — 6168 = — 2056.

Le 5 septembre :

Après l'injection du Novar (0 gr. 15), la malade accuse à nouveau de la céphalée, des douleurs au niveau des jambes, douleurs nocturnes. Insomnie. Le chancre s'hypertrophie.

Repos trois semaines.

Le 28 septembre :

Leucocyto-réaction au Muthanol :

7196 — 6682 = — 514.

La malade est mise d'emblée au Sulfarsénol.

Le 25 octobre :

Diminution de tous les éléments, disparition des syphilides palmaires, mais les pigmentations hangent d'aspect, elles deviennent plus bronzées sur le thorax.

Les douleurs nocturnes persistent au niveau des jambes.

Pendant le repos :

5 novembre : B. W. ———, Index 1. Meinicke 0.

12 novembre : B. W. ———, Index 1. Meinicke 0.

15 novembre : B. W. ———, Index 1. Meinicke 0.

Du 29 septembre au 7 novembre, la malade a reçu 3 gr. 46 de sulfar.

Le 30 novembre :

Nouvelles éruptions de syphilides, véritable explosion sur tout le corps.

Leucocyto-réaction au Sulfar :

7196 — 6682 — 514 *négative*.

Le 1^{er} décembre : Mise d'emblée au Quinby.

A la quatrième injection de Quinby, notable diminution de la quantité des éléments et de leur pigmentation. Cette diminution des phénomènes cutanés coïncide avec l'apparition d'un état mélancolique avec idées de suicide.

Nous arrêtons le Quinby après la 8^e injection.

Disparition totale des phénomènes douloureux et de l'insomnie.

Le 1^{er} février 1943 :

Complète disparition des éléments papulo-psoriasiformes.

LEUCOCYTO-REACTION au Quinby : *positive* + 3084.

— Dans la première observation nous montrons une syphilis chez qui nous avons pratiqué une leucocyto-réaction avant tout traitement. Malgré que, la leucocyto-réaction au Novar s'est montrée négative, nous l'employons quand même pour démonstration expérimentale. La malade sera résistante à ce traitement.

En effet, après 5 gr. 70 de Novar et 9 Bismuth, persistance de la roséole.

Une leucocyto-réaction au Bismuth s'est révélée indifférente. Elle nous montre aussi :

1° Qu'un remède positif Enésol a fait disparaître cette résistance.

2° Qu'un autre remède positif (Sulfarsénol) fait disparaître une roséole de retour.

3° Qu'un remède positif peut provoquer une réactivation sérologique.

4° De plus, la leucocyto-réaction nous a permis de discriminer une réaction d'Herxheimer vraie, d'une aggravation de la syphilis. Un syndrome méningé provoqué par deux remèdes négatifs Novar et Bismuth a été guéri par l'emploi d'un remède positif sulfarsénol.

Au contraire, une réaction d'Herxheimer vraie (douleurs articulaires) provoquée par l'Enésol, médicament positif, a régressé puis disparut par ce médicament; il y avait eu *réactivation passagère*, mais non résistance.

5° La leucocyto-réaction peut aider la clinique; faisant prévoir la résistance à un remède négatif, elle nous oblige à rechercher des signes imperceptibles (éléments lichéniens, fleurs de pêcher), nous faisons de la clinique en miniature.

— La deuxième observation nous paraît intéressante à plusieurs points de vue; elle fait ressortir :

1° La résistance d'une syphilis au traitement mixte institué dans une première série (Novarsénobenzol et Muthanol) et à un autre Arsenic : Sulfarsénol.

2° La carence des tests sérologiques : séro-réactions négatives en pleine éruption cutanée. (Cette négativité paradoxale du B. W. est très souvent retrouvée même lorsqu'elle coïncide avec des lésions secondaires où l'on met facilement le tréponème en évidence.

3° L'impossibilité clinique de prévoir la résistance et de discriminer le ou les médicaments en cause.

4° L'activité d'un deuxième sel de Bismuth employé isolément, QUINBY.

5° Que seul le remède ayant produit une *hyperleucocytose* (QUINBY) s'est montré actif.

Une autre observation nous montre un cas de syphilis grave polyrésistante. Résistances *prévues* par la leucocyto-réaction.

(GOUIN, BIENVENUE, DAOULAS et PERES.)

Obs. — L... G., 40 ans.

Mariée, vient l'été de 1930 en Bretagne et se présente à la consultation de l'hôpital le 14 août.

A ce moment, la malade présente des syphilides papulo hypertrophiques de l'anus et des grandes lèvres. Elle est soumise au traitement de novarsénobenzol : la séro-réaction est positive (+++), index hémolytique 2.

Le 4 septembre, à la quatrième injection, les lésions vulvaires ont disparu, mais les faces plantaires et palmaires présentent des syphilides secondaires ainsi que les avant-bras.

Un frottis fait ce jour à la consultation sur les éléments du bras montre des tréponèmes. La malade est mise au Quinby. Elle suit irrégulièrement son traitement (3 gr. 60 de 914 et 2 Bi) et fait

une absence du 16 octobre au 3 décembre, date à laquelle elle revient nous voir.

Ce jour, les syphilides palmaires ont disparu mais les avant-bras présentent des syphilides papuleuses, les unes en nappes psoriasiformes, d'autres à éléments nécrotiques. La malade se laisse hospitaliser. Il s'agit donc d'une syphilis insuffisamment traitée et qui évolue vers une syphilis grave. Éléments papuleux psoriasiformes et d'autres nécrotiques (rien aux muqueuses, ni céphalée : les autres appareils sont normaux, rien dans les urines).

Le 4 décembre 1930, on décide de faire une leucocyto-réaction à la malade en vue d'étalonner le remède qui lui convient.

Première leucocyto-réaction : 0 gr. 30 de 914.

Numération avant : 7196.

Numération 2 heures après : 6682.

Vernes avant 9 heures : 94.

Vernes après 9 heures : 95.

B. W. après 9 heures : ++++.

Meinicke après 9 heures : ++++.

Première conclusion :

Nous concluons donc que le novarsénobenzol ayant déterminé une leucopénie et non une hyperleucocytose, n'aura pas d'effet favorable.

Mais la leucocyto-réaction n'étant pas une méthode classique, nous passons outre et soumettons la malade au 914. Le 4 décembre 1930, l'injection détermine céphalée et légère intolérance.

11 décembre : 2^e injection 0 gr. 45 = réaction identique, les lésions cutanées semblent s'améliorer.

14 décembre : A côté d'éléments améliorés, certaines papules se recouvrent de croutelles noirâtres et les éléments psoriasiformes de nouvelles squames abondantes.

19 décembre : Troisième injection 0 gr. 45. Intolérance, nausées.

20-21 décembre : Tous les éléments papuleux deviennent nécrotiques, les placards psoriasiformes des avant-bras s'infiltrant et sont couverts de squames, la recherche des tréponèmes dans les éléments nécrotiques est négative.

26 décembre : Quatrième injection 0 gr. 60. - Nausées, vomissements. Aucune modification des éléments.

2 janvier 1931 : Injection 0 gr. 60 adrénaline. - Nausées, vomissements. Pas d'amélioration, mais les lésions ovalaires érosives apparaissent aux grandes lèvres, pas de tréponèmes. La racine des cuisses, le bas-ventre, les lombes se recouvrent de syphilides psoriasiformes.

8 janvier : (6^e injection de 0 gr. 60). Intolérance d'où impossibilité d'augmenter la dose. Anciennes lésions papuleuses, nécrotiques et psoriasiformes semblent fixées. Les plaques érosives sont disparues.

14 janvier : Une septième injection de novarsénobenzol 0 gr. 60 est précédée d'une numération.

Si notre hypothèse est faite, le novar doit donner encore une leucopénie dans le sang du sujet.

Numération avant au 914 : 7710.

Numération 2 heures après : 6635.

Numération — 1345 (leucopénie).

Vernes avant : 32.

Meinicke avant : ++.

B. W. ++++.

Mêmes réactions 2 heures après.

Les plaques muqueuses vulvaires disparaissent les jours qui suivent, un léger ictère fugace apparaît 24 heures sans décoloration des selles; les doigts deviennent blancs à plusieurs reprises. Ces crises blanches ne sont pas douloureuses. Le 20 janvier, tout le corps de la malade devient rouge, la température est à 38°. Le 21 janvier, la peau est érythrodermique avec des squames furfuracées. Les téguments sont légèrement oedématisés, le doigt y détermine une dépression blanchâtre et l'ongle trace une raie blanche.

Chacune des lésions spécifiques est devenue jambonnée, puis rouge vineux, les squames fines psoriasiformes sont tombées, chacune des lésions est entourée d'un halo de 5 à 6 millimètres (blanc nacré) semblable aux lésions de psoriasis cicatrisées par un acide chrysophanique.

Ces liserés blanc-bleuâtres réunissent les placards spécifiques entre eux. Ces halos blanchâtres n'existent qu'aux membres supérieurs, coexistent avec les blanches des doigts.

Ce jour 21 janvier, le Vernes est 2, Meinicke ++, B. W. ———+, index H 2.

22 janvier : Le prurit s'installe complètement, l'érythrodermie augmente, certains éléments syphilitiques s'atténuent (avant-bras), d'autres sont plus infiltrés (coude, hypochondre). Pas de céphalée, pas de constipation, les règles apparaissent.

26 janvier : Le halo existe toujours et se manifeste surtout quand la malade est restée découverte. Les jours suivants, le nez et les lèvres sont également blanchâtres. Dans les jours qui suivent, on assiste à la desquamation complète et à la chute des cheveux et des poils. Le 30 janvier, on cesse les pansements au cérat. Le 2 février, la malade accuse des troubles de l'audition, se plaint de ne plus y voir et d'entendre difficilement.

5 février. — On décide, malgré l'état du sujet encore en réaction cutanée violente, de le soumettre à un autre sel antisiphilitique. Le Bismuth est choisi et éprouvé par la leucocyto-réaction.

Numération immédiatement avant le Bi : 9766.

Numération 2 heures après : 10280.

La montée est de 514. Nous concluons à une indifférence au remède.

Dès le 6 février, température à 38°, fièvre, apparition de ganglions cervicaux, raréfaction des urines, surdité complète.

9 février : Otite double. Examen du laryngologiste. Urines rares, foncées, 300 à 500 gr. par jour depuis l'injection (ventouses scarifiées sur région lombaire, compresses chaudes région vésicale).

11 février : Devant les troubles oculaires et auditifs et l'évolution des lésions cutanées, on abandonne le Quinby et on met la malade à un sel soluble de mercure.

11 février : Injection de cyanure de Hg 3/4 de centigramme.

Numération avant 12850 — 2 heures après 19582 + 6682.

Le soir, selles abondantes, sanguinolantes; intolérance.

14 février : Ce jour, réactivation de tous les éléments cutanés,

mais l'intolérance de la malade au cyanure nous empêche de continuer ce sel. On s'adresse à un autre mercuriel, on fait de l'*Enésol* (malgré l'As. qu'il contient, 0 gr. 30 tous les deux jours). Les urines restent toujours à 500 gr. par 24 heures (analyse d'urine ne donne que de nombreux leucocytes et des cellules de desquamation, ni sucre, ni albumine).

On continue bains, ventouses sur région lombaire, régime lacté.

17 février : La diurèse augmente, la température est toujours 37°7-38° ; jusqu'au 26 février la malade reçoit 6 *Enésol*.

Ce jour, nouvelle poussée d'érythrodermie. On arrête l'*Enésol*, la malade desquame pour la deuxième fois (mains et pieds), grands squames moulant les doigts, desquamation furfuracée sur le reste du corps.

2 mars : On met la malade au biodure de Hg et les injections sont continuées jusque fin mars ; on assiste à l'amélioration de toutes les lésions cutanées, des signes oculaires et auriculaires, mais l'érythrodermie reparaît. En effet, le 22 mars, nouvelle poussée cutanée érythrodermique. On arrête le traitement.

La malade a reçu 14 biodures jusqu'à ce jour. Du 23 mars au 20 avril, évolution de l'érythrodermie et troisième desquamation.

Pendant cet arrêt thérapeutique motivé par l'état de la malade, les lésions cutanées apparaissent à nouveau après la phase desquamative. Les troubles oculaires et auditifs sont cependant améliorés.

20 avril : Reprise du traitement. On essaye à nouveau le Bi. Nouvelle épreuve par la réaction leucocytaire : « Nous savons qu'un médicament qui n'a pas donné une hyperleucocytose peut en déclencher une quelques mois après ».

20 avril : Numération avant Bi : 7710.

Numération 2 heures après : 9766.

Donc montée de 2056 deux heures après, alors qu'il y a trois mois la montée avait été de 500.

B. W. ++++. Index 2. Vernes 27. Meinicke +++.

Examen du liquide céphalo-rachidien à la cellule de Nageotte : pas d'Hématies, Albuminel 0,22, sucre normal.

Weichbrot négatif. Pandy négatif. B. W. négatif et Vernes 0.

Du 20 avril au 30 mai, la malade reçoit 10 Quinby. Dès la

seconde injection, l'amélioration se manifeste et se poursuit régulièrement. Les symptômes oculaires et auditifs disparaissent et l'état général est meilleur.

2 juin : Meinicke + + +. Vernes 40. B. W. + + + +.

Les troubles consécutifs à l'érythrodermie sont rentrés dans l'ordre, les cheveux repoussent, la peau est normale.

Le 5 juin 1931, la malade quitte le service.

Considérations.

Cette observation est intéressante :

Elle montre comment par la leucocyto-réaction on a pu chez la malade prévoir l'activité d'un médicament anti-syphilitique ou la résistance à certains remèdes successivement employés.

Leucopénie chez cette malade a signifié résistance de la syphilis aux remèdes réactifs 914 et Bi).

L'hyperleucocytose a indiqué au contraire l'activité du médicament (Hg) et cela sans rien préjuger de la tolérance ou de l'intolérance de l'organisme.

Bien entendu, ces conclusions n'ont de valeur que pour le moment où elles sont faites et pour le médicament avec lequel elles sont faites.

C'est ainsi que le Bi avait donné une réaction leucocytaire nulle le 5 février 1931, donnait le 20 avril une hyperleucocytose de 2.056.

En outre, un sel d'une série peut être contre indiqué par la leucopénie qu'il donne, alors que d'autres de la même famille donnent une hyperleucocytose et peuvent être utilisés efficacement.

IV. — LE MALADE PRÉSENTE UNE SYPHILIS LATENTE
TRAITÉE ACCOMPAGNÉE D'ACCIDENTS VISCÉRAUX,
SENSORIELS OU SPLANCHNIQUES.

QUEL EST LE MÉDICAMENT RESPONSABLE ?

Dans les services de médecine générale, nombreux sont les syphilitiques anciennement traités qui ont reçu sans dérogation leurs séries aussi nombreuses que variées de médicaments spécifiques. Ils se croyaient guéris et à l'abri de tout accident, puis s'installe une aortite, une paralysie générale ou autres accidents neuro-sensoriels, viscéraux ou splanchniques. Ils ont pourtant reçu une grande quantité de médicaments. Si donc la *quantité* de médicaments n'est pas en cause, faut-il incriminer la *qualité* ?

Cette qualité, nous pouvons la rechercher par la leucocyto-réaction.

En voici un exemple :

Le carnet de pension de Le G... porte le motif de réforme suivant : « Cécité complète par staphylomes cornéens des deux yeux, suite de kératite et irido-cyclite survenue au cours d'un traitement par le Novarsénobenzol ».

Le G..., 22 ans, a contracté la syphilis en 1926, au Maroc. Chancre du sillon, avec tréponèmes. Soigné par le 914, le malade fait à la quatrième injection de 0 gr. 90 une érythrodermie et en même temps s'installent des lésions oculaires qui, en quelques jours, déterminent la cécité complète.

Nous voyons le malade en 1928. Il n'a pas été soigné depuis la série du début en 1926. Les séro-réactions sont et se sont maintenues depuis négatives. Pendant trois ans, le malade reçoit 5 séries bismuthiques et une série de cyanure de mercure. La leucocyto-réaction de contrôle au bismuth a donné les résultats suivants :

Numération au départ : 3598.

Numération 2 heures après : 5654.

Leucocyto-réaction positive + 2056.

Le remède agit dans le sens favorable.

L'examen oculaire a été pratiqué à plusieurs reprises par le Docteur KERBRAT. « A l'œil droit et à l'œil gauche, les lésions sont identiques. L'aspect général des globes est semblable à celui qui succède à une large perforation cornéenne centrale au cours de l'évolution d'une Kératite infectieuse suppurative.

« Il s'est formé un leucome adhérent total, par les régions cornéennes qui ont conservé un peu de transparence, il est possible à la loupe binoculaire de percevoir le tissu irien altéré complètement adossé à la membrane cornéenne cicatricielle : il n'existe plus de trace à la chambre antérieure. On remarque un aplatissement complet des leucomes concordant d'ailleurs avec un véritable degré d'atrophie du segment antérieur.

« Les globes dans leurs trois quarts postérieurs ont conservé leurs dimensions à peu près normales. On note cependant, et à l'œil gauche seulement, dans la région comprise entre le droit interne et le droit inférieur, un staphylome équatorial se prolongeant vers la partie inférieure du globe, au niveau du droit inférieur, par une large zone ardoisée qui traduit un amincissement scléral.

« La tension intraoculaire est normale à droite : elle est très notablement abaissée à gauche.

Huit ans après leur évolution, il n'est pas possible d'après l'examen de ces lésions cicatricielles, d'établir un diagnostic rétropectif certain. Ce qu'il est possible d'affirmer, c'est qu'il s'agit dans ce cas d'une segmentite antérieure bilatérale dont les phases les plus graves ont été cornéennes, entraînant la fonte des deux cornées.

Huit ans après l'explosion des accidents oculaires, nous nous décidons à étalonner par la leucocyto-réaction le médicament qui les a déterminés. Nous savons, pour l'avoir maintes fois constaté, que la leucocyto-réaction à un médicament donné garde habituellement son signe (Leucocyto-réaction + ou leucocyto-réaction — ou indifférence chez un malade donné même après des années. L'effet désastreux du novarsénobenzol en 1926 implique pour nous qu'il était leucopéniant et nous nous attendons à trouver maintenant négative ou indifférente la leucocyto-réaction au 914, bien que cette

négativité ait pu s'atténuer ou même disparaître (nous avons noté de tels faits par les traitements hyperleucocytosants faits depuis).

21 juin 1934 : Leucocyto-réaction au 914.

Première numération : 5140. Deux heures après : 4626.

Leucopénie : 514. Leucocyto-réaction indifférente.

La vérification après coup par la leucocyto-réaction nous permet de dire pourquoi le médicament était à rejeter en 1926, de même qu'il est encore en 1934.

Et les auteurs de conclure : Pratiquement, si on avait pu, par une leucocyto-réaction, étalonner le médicament avant d'en faire une série d'injections, on en aurait rejeté l'emploi, le malade n'aurait pas de ce fait perdu la vue et l'Etat n'aurait pas à lui payer une pension d'invalidité supérieure à 100 %.



CONCLUSIONS

Il y a donc pour un cas donné de syphilis, en dehors des conditions de dose, des remèdes utiles et des remèdes inutiles provoquant des résistances.

Ni la clinique, ni la sérologie ne permettent d'en faire le choix d'emblée. Il faut commencer à l'aveugle le traitement de la syphilis que l'on veut soigner. Ce n'est qu'au cours du traitement et souvent lorsque le mal est fait, que la clinique montre l'inutilité et parfois la nocivité du remède. Quant à la sérologie, elle ne donne sur ce point aucune indication, d'ailleurs les auteurs refusant toute valeur à la négativité des séro-réactions dans le diagnostic de la syphilis ne devrait pas accorder quelque valeur à leur négativation quand il s'agit de contrôler l'effet thérapeutique.

Les syphiligraphes étant d'accord sur ce point et devant l'impossibilité de prévoir les résistances, ont cru en diminuer les chances en combinant plusieurs médicaments dans les traitements mixtes. Mais « l'association de deux médicaments ne donne pas plus de sécurité que l'emploi d'un seul (GOUIN, janvier 1934), confirmé par TOURAINE ».

La leucocyto-réaction seule permet le choix du médicament. Par sa positivité ou sa négativité, elle permet de prévoir, de déceler dans un cas donné l'activité ou l'indifférence du médicament employé, c'est-à-dire l'allergie ou la résistance actuelle de la syphilis. Cependant, comme nous l'ont montré quelques observations, elle ne pré-

juge pas de l'intolérance de l'organisme à ce remède, ces accidents du type anaphylactoïde après une injection de sulfarsénol ou de novarsénobenzol s'accompagnent de leucopénie et se produisent habituellement dans la première demi-heure.

Vu,
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu,
Le Président de Thèse :
GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

SYPHILIS - TRAITEMENT ARSENO-RESISTANCE

- H. BEERMAN. — Problem of treatment resistant syphilis, with special reference to arsphenamine resistant syphilis review of literature and experimental study. (Am. J. Syph. Gonorr. & Ven. Dis. 20 : 165; Mansh 296, mai 1936.)
- F. COHEN. — Conséquences de l'arséno-résistance sur la thérapeutique actuelle des syphilis primaires et secondaires. (Bull. soc. franç. dermat. et syph. Réunion. dermat. 41 : 171-173.)
- J. GATE, P. TIRAN. — Etude de l'arséno-résistance d'après une statistique hospitalière. (Ann. des mal. ven. 28 : 241-281, avril 1933.)
- M. GOUDET. — Syphilis secondaire précoce arsénorésistante et prurigineuse. (Arch. soc. sc. méd. et biol. de Montpellier et Languedoc méd. scé du 8 fév. 1935.)
- H. GOU CEROT, COUTELA, P. BLUM. — Névrite optique chez un arséno-résistant. (Ann. d. Mal. Vén., 33 : 155-162, March 1938.)
- Fernand GOULENE. — Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes. (Etude clinique et essai pathogénique.) (Thèse de Paris, 1938.)
- Syphilis arséno-résistantes. (Le Concours Méd., n° 19, 8 mai 1938.)
- J. GOUIN, BIENVENUE, J. EZEL. — Nouveau cas de syphilis arséno-résistante prévue par la leucocyto-réaction. (Bull. soc. franç. de dermat. et syph., 41 : 675-678, avril 1934.) (40 : 611-618, avril 1933.)

- J. GOUIN, A. BIENVENUE. — Arséno-résistance tardive au cours d'un traitement mixte arséno-bismuthique. (Bul. soc. franç. de dermat. et syph., 41 : 781-786. mai 1934.)
- B. J. HOOD. — Unusual case of arsephenamine resistance. (Am. J. Syph. Gonorr. & Ven. Dis., 21 : 97-102, janv. 1937.)
- F. LISI. — Nouvelles recherches expérimentales sur le phénomène de l'arséno-résistance dans la syphilis. (Gion. ital. di dermatol. e sifil. V. 80. F. 2. avril 1939, p. 347. Analyse IN. Ann. de dermatol. et Syph. T. 10, n° 9, 1939, p. 823.)
- A. MANNINO DE SIMONE. — Considerazioni sulla arseno-resistenza. (Terapia 24/328-34.)
- E. W. NETHERTON. — Arsphenamine resistant syphilis. (Arch. dermat. et syph., 35 : 607-632. April 1937.)
- Arsphenamine resistance syphilis, 2 cases. (Cleveland Clin. Quart. 5 : 267-277. Oct. 1938.)
- R. S. ROPER. — Early syphilis resistant to arsenic treated with sulfosin - (sulphur preparation). (Lancet 1 : 1.286-1.288. 17 juin 1933.)
- RUITER-DEVEUTER. — Sur l'action provocatrice occasionnelle —(biotrope) du néosalvarsan dans la syphilis arsénorésistante. (Dermatol. zeitschr. V. 77. Mai 1938, p. 322. An. de dermat. et syphiligr., mars 1939, n° 3, p. 236.)
- E. A. SAINZ DE AJA. — Sifilitico terciario arseno y bismuto-resistente. (Clin. y lab. 23 : 939-942. Nov. 1933.)
- A. SPILLAMN. — A propos des syphilis arséno-résistantes. (Bull. soc. franç. de dermat. et syph. Réunion. dermat., Nancy, 41 : 810-813. Juin 1934.)
- A. TOURAINE, SOLENTE. — Syphilis arséno-résistance. Récidive sur tatouages. (Bull. soc. franç. de dermat. et syph., 42 : 287-294. Fév. 1935.)
- TZANCK, DUPERRAT, S. LEWI. — Traitement massif de la syphilis chez une malade qui avait été intolérante au Novar (14 ans avant). (Sce du 13 janv. 1938. In Bull. de la soc. franç. de dermat. et de syphilis, n° 1, p. 100, janv. 1938.)
- VAN STEENACKER. — Résistances médicamenteuses dans le traite-

ment de la syphilis. (Soc. belge dermat. et syph., 10 fév. 1935. In Bruxelles Med., n° 18, 3 mars 1935.)

E. VILLEQUEZ, P. GRAUX. — Syphilis maligne précoce et arséno-résistance. (Ann. des mal. vén., 32 : 460-464. Juin 1937.)

J. WEILL. — La syphilis arséno-résistante. (L'Art Méd., n° 179, 15 mars 1934.)

J. GOUIN, A. BIENVENUE. — Rapport entre les réactions leucocytaires à la 2^e heure et les effets thérapeutiques. (Soc. de dermat., 11 décembre 1933.)

— Des différentes hyperleucocytoses et leucopénies. (Bull. de la Soc. de Dermatologie.)

— Nouveau cas de syphilis prévue par la leucocyto-réaction. (Bull. de la Soc. de Dermatologie, avril 1939.)

